

A Review : *Plasmodium knowlesi*

Betta Kurniawan¹, Jhons Fatriyadi Suwandi², Syazili Mustofa³, Sri Janahtul Hayati⁴

¹Bagian Mikrobiologi Dan Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Biologi Medik, Biologi Molekuler dan Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

³Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

betta.fkunila@gmail.com

Received 29 September 2019, accepted 20 April 2020

Abstrak

Malaria adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh parasit yang termasuk dalam anggota spesies dari genus *Plasmodium*. *Plasmodium knowlesi* adalah parasit malaria yang ditemukan pada kera ekor-panjang dan ditemukan pertama kali pada tahun 1930 pada spesimen *Macaca fascicularis* dari Singapura. Pada tahun 2004 dilaporkan terjadi infeksi *P. knowlesi* pada manusia di Sarawak, Borneo Malaysia dan penemuan ini menjadikan *P. knowlesi* sebagai spesies parasit malaria kelima yang menginfeksi manusia. *Plasmodium knowlesi* dapat melangsungkan siklus eritrositiknya dalam waktu 24 jam sehingga dapat menyebabkan progresifitas infeksi yang lebih tinggi dibandingkan plasmodium lainnya. Transmisi *P. knowlesi* yang beralih menginfeksi manusia melibatkan beberapa faktor, baik secara demografis, lingkungan ataupun kebiasaan individu.

Kata kunci: *Plasmodium knowlesi*, Malaria, Parasit, Transmisi

Abstract

Malaria is a disease which caused by a parasite member of the species of genus *Plasmodium*. *Plasmodium knowlesi* is a parasite which found in long-tailed macaques and was first discovered in 1930 from the *Macaca fascicularis* specimen from Singapore. In 2004 there was a reported *P. knowlesi* infection in humans in Sarawak, Borneo Malaysia and this finding made *P. falciparum* as the fifth malaria parasite which infect humans. *Plasmodium knowlesi* can sustain its erythrocytic cycle within 24 hours so it can cause a higher infection progressivity than another parasites. *Plasmodium knowlesi*'s switch transmission from macaques to human involve some factors, both demographically, environmentally, and individual behavior.

Keywords: *Plasmodium knowlesi*, Malaria, Parasite, Transmission

1. Pendahuluan

Malaria adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh parasit yang termasuk dalam anggota spesies dari genus *Plasmodium*. *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae* hampir disemua kasus terjadi pada manusia. Malaria ditransmisikan dari manusia ke manusia oleh nyamuk *Anopheles* betina kemudian berkembang dan bereplikasi didalam eritrosit inang vertebrata.¹

Plasmodium knowlesi adalah parasit malaria yang ditemukan pada kera ekor-

panjang dan ditemukan pertama kali pada tahun 1930 pada spesimen *Macaca fascicularis* dari Singapura.^{1,2} Infeksi yang ditimbulkan menyebabkan infeksi ringan dan kronik pada *host* alaminya (*M. fascicularis* dan *M. nemestrina*).³

Secara alami infeksi *P. knowlesi* pada manusia dianggap sangat jarang terjadi. Pada tahun 2004 dilaporkan terjadi infeksi *P. knowlesi* pada manusia di Sarawak, Borneo Malaysia. Adanya penemuan ini menjadikan *P. knowlesi* sebagai spesies parasit malaria kelima yang menginfeksi manusia.²

Sejak awal penemuannya, hingga tahun 2012 dilaporkan ditemukan empat kasus Infeksi *P. knowlesi* yang terjadi di Indonesia. Penularan infeksi ini terjadi disekitar hutan Kalimantan Selatan. Kasus pertama ditemukan pada tahun 2010 yang menginfeksi warga negara Australia, kasus lainnya ditemukan pada penduduk asli pada tahun 2010 dan tahun 2012.⁴

2. Pembahasan

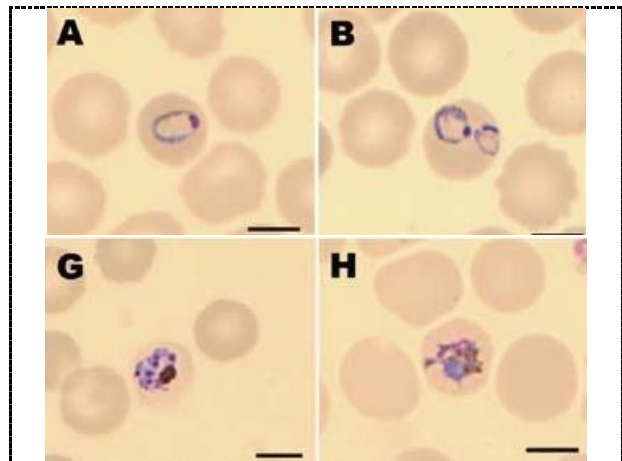
2.1. Morfologi dan Siklus Hidup

Sejauh ini tidak ada deskripsi jelas mengenai morfologi *P. knowlesi*. Pada suatu studi yang dilakukan oleh Singh *et al* ditemukan bahwa stadium trophozoit awal *P. knowlesi* menyerupai *P. falciparum*, sedangkan stadium lainnya mirip dengan *P. malariae*.⁵ Adanya persamaan morfologi antara *P. knowlesi* dan *P. malariae* dapat memperluas kemungkinan kesalahan pada analisis mikroskopik stadium asexual *P. knowlesi*.⁶

Pada suatu penelitian yang dilakukan oleh Lee *et al* pada tahun 2009 tentang morfologi *P. knowlesi* dari pasien parasitemia dengan 610-236.000 parasit per μ l darah ditemukan gambaran sitoplasma mirip cincin disertai vakuola dengan titik kromatin pada stadium trophozoit awal. Diameter cincin berukuran sekitar sepertiga hingga setengah (2.5-4 μ m) dari eritrosit yang terinfeksi. Sitoplasma cincin terlihat lebih tebal terutama pada bagian yang berhadapan dengan titik kromatin linear. Ditemukan titik kromatin tunggal dan rangkap, namun umumnya ditemukan titik kromatin tunggal yang dominan. Trophozoit awal dengan tiga titik kromatin jarang ditemukan.⁵

Pada stadium trophozoit matur, skizon dan gametosit secara umum tidak bisa dibedakan dari *P. malariae*. Tidak terdapat tampilan spesifik dari sitoplasma, nukleus dan pigmen pada parasit ataupun eritrosit yang terinfeksi selain adanya gambaran sitoplasma yang sangat amuboid. Gambaran yang paling menonjol dari parasit *P. malariae* adalah

trophozoit 'band-form' yang ditemukan pada lebih dari setengah sampel yang ada. Selain itu, tidak didapatkan bentuk merozoit yang tersusun simetris diantara gumpalan pigmen malaria atau *rossette pattern* yang sering ditemukan pada *P. malariae*.⁵ Gambaran morfologi *P. knowlesi* terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Morfologi *P. knowlesi* dengan pewarnaan Giemsa pada pasien malaria. Trophozoit (A-B). Skizon (G). Gametosit (H).

Siklus hidup *P. knowlesi* secara umum sama dengan siklus hidup *Plasmodium* lainnya. Masa inkubasi *P. knowlesi* berlangsung sekitar 10 hari sehingga vektor yang dibutuhkan merupakan vektor berumur panjang seperti vektor *P. malariae*. Vektor utama *P. knowlesi* adalah nyamuk *Anopheles leucosphyrus*. Siklus aseksual berlangsung selama 9-10 hari pada suhu 25°C. Saat nyamuk menusukkan probosisnya ke tubuh manusia, nyamuk melepaskan lebih dari 100 sporozoit. Siklus eksoeritrosit berlangsung selama kurang lebih 5 hari dan tidak membentuk hipnozoit. Pembentukan gametosit terjadi setelah beberapa kali siklus aseksual kali dan terjadi selama 48 jam.⁷

Selama berada di dalam tubuh manusia, *P. malariae* bermultiplikasi setiap 72 jam dan sangat jarang menyebabkan infeksi berat, sedangkan *P. knowlesi* bermultiplikasi setiap 24 jam sehingga dapat menyebabkan parasitemia hingga kematian. Dalam hal ini

untuk mencegah kemungkinan terburuk, dibutuhkan penegakan diagnosis sedini mungkin dan pemberian terapi yang tepat. Cukup sulit membedakan *P. knowlesi* dan *P. malaria*. Konfirmasi dapat dilakukan dengan teknik PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dan sekuensing. Sedangkan RDT (*Rapid Diagnostic Test*) dapat dijadikan sebagai alat untuk diagnosis dini dan pemberian terapi yang tepat.⁶

2.2. Manifestasi Klinis Infeksi *P. knowlesi*

Plasmodium knowlesi dapat menyebabkan infeksi yang berat bahkan dapat menyebabkan hiperparasitemia. *Plasmodium knowlesi* dapat menginfeksi seluruh stadium eritrosit. Terlebih lagi parasit ini dapat melangsungkan siklus eritrositiknya hanya dalam waktu 24 jam sehingga dapat menyebabkan progresivitas infeksi yang lebih tinggi dibandingkan plasmodium lainnya.⁸

Manifestasi klinis *P. knowlesi* sebagian besar bersifat ringan. Demam dapat berlangsung setiap hari (*quotidian fever*) yang diawali dengan menggigil.⁷ Pasien yang terinfeksi *P. knowlesi* secara umum akan memperlihatkan gejala setelah 8 hari. Gejala paling cepat muncul dalam 3 hari dan paling lambat dalam 14 hari.⁹

Tanda klinis yang umum dijumpai adalah demam dengan suhu maksimal dapat mencapai 40°C, takikardi dan takipnu. Gejala lain berupa gejala prodormal seperti sakit kepala, nyeri otot dan sendi, gangguan saluran nafas dan saluran cerna, lemah dan penurunan nafsu makan. Defisit neurologis jarang ditemui, splenomegali (40% kasus) dan hepatomegali (15-33% kasus) dapat ditemukan.^{10,9}

Diagnosis malaria berat akibat infeksi *P. knowlesi* sama dengan kriteria malaria berat WHO kecuali untuk anemia berat dan koma serta batasan jumlah parasit yang lebih rendah dari 100.000/μL. Petanda malaria berat pada infeksi *P. knowlesi* antara lain parasitemia >35.000/μL, bilirubin >43/μL, serum kreatinin >256μmol/l dan trombosit <45.000/μL. Pada infeksi *P. knowlesi* berat, dapat terjadi

komplikasi lain seperti gagal ginjal dan distres pernapasan pada pasien dengan parasitemia rendah. Hasil pemeriksaan laboratorium sering menunjukkan trombositopenia berat, adanya gejala anemia hemolisis dan peningkatan enzim hati.^{8,10}

Hal ini didukung dengan adanya penelitian yang dilakukan oleh Barber et al tahun 2009, dimana 94% anak-anak yang terinfeksi *P. knowlesi* mengalami trombositopenia. Sedangkan pasien yang mengalami anemia akibat infeksi *P. knowlesi* hanya ditemui pada pasien yang memiliki konsentrasi hemoglobin kurang dari 10g/dl (5% kasus). Anemia lebih umum ditemui pada pasien anak (56% kasus). Namun pada kasus infeksi *P. knowlesi* yang terjadi pada anak dengan konsentrasi hemoglobin kurang dari 10g/dl hanya ditemukan pada 25% kasus.⁹

2.3. Pengobatan Infeksi Malaria *Knowlesi*

Studi terkini melaporkan bahwa *P. knowlesi* memberikan respon yang baik pada obat anti malaria (OAM) yang kini tersedia termasuk kloroquin. Namun penggunaan kloroquin harus benar-benar diperhatikan karena ketiadaan tes diagnostik untuk spesies spesifik di beberapa daerah. Kesalahan diagnosis *P. knowlesi* menjadi infeksi *P. falciparum* yang bersifat resisten terhadap kloroquin sangat mungkin terjadi, sehingga pengobatan tidak adekuat dan infeksi terus berlangsung. Dosis kloroquin yang dianjurkan adalah 25mg/kg selama 2 hari dan primaquin 15mg.^{11,12}

Plasmodium knowlesi memberikan respon yang lebih baik pada terapi dengan derivat astemisinin. Pada suatu studi di Sabah, pasien dengan malaria *knowlesi* berat lebih berespon terhadap terapi artesunat intravena dibandingkan dengan Kina. Studi lain di tempat yang sama melaporkan bahwa pasien malaria *knowlesi* dengan gejala klinis berat memberikan respon yang baik dengan terapi ACT (*Artemisinin Combination Therapy*) oral.¹¹

Studi terkini menunjukkan terapi ACT dengan artemeter-lumefantrin dan artesunat-

mefloquin efisien untuk pengobatan malaria tanpa komplikasi. Data mengenai terapi kemoprofilaksis malaria *knowlesi* sejauh ini masih sulit didapatkan. Pada satu kasus, seorang turis Spanyol menggunakan mefloquin dan atovaquon/proguanil sebagai terapi kemoprofilaksis dan infeksi *P. knowlesi* ringan tetap terjadi namun pulih tanpa pengobatan.¹²

2.4. Faktor yang Mempengaruhi Transmisi

Peningkatan jumlah kasus infeksi malaria akibat *P. knowlesi* belum diketahui secara pasti apakah infeksi *P. knowlesi* benar-benar terjadi atau merupakan misdiagnosis dari *P. malariae*. Namun jumlah kasus yang signifikan terjadi pada kelompok usia lebih dari 50 tahun menunjukkan bahwa memang terjadi peningkatan infeksi *P. knowlesi* dan penurunan transmisi *P. falciparum* dan *P. vivax*. *Plasmodium knowlesi* dilaporkan terdistribusi lebih luas dari sebelumnya hingga ke negara-negara sekitar wilayah asalnya.¹³

Beberapa tahun terakhir, *P. knowlesi* telah menjadi salah satu patogen pada manusia yang sangat penting dan sekaligus menjadi tantangan yang substansial untuk eliminasi malaria di wilayah Asia Pasifik, terutama di Malaysia. *Plasmodium knowlesi* menjadi penyebab predominan malaria pada manusia sehingga berdampak pada upaya eliminasi di Indonesia, Filipina, Vietnam, Kamboja, Laos, Thailand, dan Myanmar.¹⁴

Diagnosis yang tidak tepat pada pemeriksaan mikroskopik, gambaran *P. knowlesi* hampir serupa dengan *P. malariae*. Belum ditemukan deteksi antigen spesifik untuk *P. knowlesi* dengan RDTs. *Polymerase Chain Reaction* (PCR) merupakan cara diagnosis yang paling baik karena sangat sensitif dan spesifik. Kesalahan diagnosis akhirnya akan mempengaruhi surveilans infeksi *P. knowlesi* yang inadeguat.¹⁴

Pemahaman tentang epidemiologi penyakit ini berkaitan dengan interaksi antara *host reservoir*, vektor dan aktivitas manusia yang memfasilitasi transmisi. Memahami kebiasaan kompleks dan interaksi ekologi ini

akan membantu mengaitkan bagaimana penyakit ini berevolusi dari entitas yang berasal dari hutan hingga sampai ditemukan didaerah perkotaan.¹⁴

Pada satu studi yang dilakukan oleh Grigg *et al*, ditemukan risiko potensial infeksi *P. knowlesi*, yaitu faktor demografi, riwayat kesehatan, aktivitas ditempat kerja, pola tidur dan mandi, perjalanan, dan interaksi dengan primata.¹⁵ Kera juga dapat mendekati pemukiman manusia untuk mencari tanaman. Perubahan kebiasaan manusia juga berhubungan dengan perubahan penggunaan lahan, seperti migrasi ke area baru yang dapat membawa manusia berkontak lebih dekat dengan hutan dan hewan yang ada didalamnya.¹⁶

Studi ini juga menemukan bahwa infeksi *P. knowlesi* cenderung terjadi risiko akan lebih tinggi pada individu yang lebih tua. Kemungkinan hal ini disebabkan karena daerah tersebut merupakan daerah transmisi *Plasmodium* yang lain, dimana imunitas alami diperoleh untuk melawan *P. falciparum* dan *P. vivax* pada awal kehidupan, sehingga tidak terdapat perlindungan substansial untuk melawan infeksi *P. knowlesi*. Selain itu, faktor okupasional juga dapat berpengaruh, studi ini menemukan bahwa bertani dan pekerjaan menanam kelapa sawit merupakan risiko tinggi.¹⁵

Grigg *et al*, menemukan bahwa pertumbuhan rumput panjang di sekitar rumah dan dinding yang bercelah dapat meningkatkan risiko transmisi. Penggunaan *indoor residual spraying* (IRS) dapat menurunkan risiko ini. Penggunaan kelambu hanya memberi dampak marginal. Temuan ini didukung oleh studi yang dilakukan oleh Manin *et al*, dimana perbaikan kondisi rumah dan pemotongan tumbuhan peri domestik akan memberikan efek yang lebih menguntungkan dibandingkan dengan IRS dan penggunaan kelambu.^{15, 17}

Studi yang dilakukan oleh Brant *et al* menemukan bahwa *Anopheles balabacensis* cenderung menggigit manusia di dataran rendah. Studi ini didukung oleh penemuan

Grigg *et al* bahwa transmisi utama terjadi di hutan dataran rendah. Keberadaan monyet sendiri merupakan prediktor yang kuat akan resiko transmisi, dan menunjukkan kemungkinan besar penularan kepada manusia sebagai jalur transmisi yang dominan.^{14,18}

3. Kesimpulan

Plasmodium knowlesi adalah salah satu parasit zoonosis malaria yang menginfeksi kera ekor panjang, dan ditemukan dapat menginfeksi manusia sejak tahun 2004. Manifestasi klinis infeksi *P. knowlesi* sebagian besar bersifat ringan. Pasien yang terinfeksi *P. knowlesi* secara umum akan memperlihatkan gejala setelah 8 hari. Tanda klinis yang umum dijumpai adalah demam yang dapat berlangsung setiap hari (*quotidian fever*), takikardi, takipnu dan gejala prodromal lainnya seperti sakit kepala, nyeri otot, nyeri sendi, gangguan saluran nafas dan gangguan saluran cerna. *Plasmodium knowlesi* cukup sulit dibedakan dengan *P. malariae*, sehingga dibutuhkan pemeriksaan yang lebih spesifik dan sensitif untuk penegakan diagnosis yang adekuat. Selain itu, pemahaman mengenai faktor risiko transmisi parasit sangat diperlukan untuk pengembangan sistem eliminasi sehingga dapat menekan angka kejadian infeksi malaria akibat *P. knowlesi* khususnya di wilayah Asia Tenggara.

Daftar Pustaka

1. Millar SB, Singh C. Human infections with *Plasmodium knowlesi* – zoonotic malaria. *Clinical Microbiology and Infetions*. 2015;21(7): 640-648.
2. Singh B, Daneshvar C. Human infections and detection of *Plasmodium knowlesi*. *Clinical Microbiology Review*. 2013;26(2); 165-184.
3. Amir A, Russel B, Liew JWK, Moon RW, Fong MY, Vythilingam I, et al. Invasion characteristics of a *Plasmodium knowlesi* line newly isolated from human. *Scientific Reports*. 2016;21(6): 1-8.
4. Ompusunggu S, Dewi RM, Yuliawaty R, Sihite BA, Ekowatiningsih R, Siswantoro H, et al. Penemuan Baru *Plasmodium knowlesi* pada manusia di Kalimantan Tengah. *Buletin Penelitian Kesehatan*. 2015;43(2); 63-76.
5. Lee KS, Singh JC, Singh B. Morphological features and differential counts of *Plasmodium knowlesi* parasites in naturally acquired huma infections. *Malaria Journal*. 2009;73(8): 1-10.
6. Hellemond JJV, Rutten M, Koelewijn R, Zeeman AM, Verweij JJ, Wismans PJ. Human *Plasmodium knowlesi* infection detected by rapid diagnostic tests for malaria. *Emerging Infectious Disease*. 2009;15(9): 1478-1480.
7. Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Corbellino M. Biology of Human Malaria Plasmodia Including *Plasmodium Knowlesi*. *Mediterranean Journal Of Hematology and Infectious Disease*. 2012;4(1):1-10.
8. Seilmaier M, Hartmann W, Beissner M, Fenzi T, Haller C, Guggemos W. Severe *Plasmodium knowlesi* infection with multi-organ failure imported to Germany from Thailand/Myanmar. 2014;422(13): 1-5.
9. Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Corbellino M. *Plasmodium knowlesi*: The emerging zoonotic malaria parasite. *Acta Tropica*. 2013;125(2):191-201.
10. Asmara IGY. Infeksi malaria *Plasmodium falciparum* pada manusia. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2018;5(4): 200-208.
11. Ahmed MA, Singh JC. *Plasmodium knowlesi* – an emerging pathogens. *ISBT Science Series*. 2015;10(1): 134-140.
12. Muller m, Schlagenhauf P. *Plasmodium knowlesi* in travellers,

- update 2014. International Journal of Infectious Diseases. 2014;22(1): 55-64.
13. Imai N, White MT, Ghani AC, Drakeley CJ. Transmission and control of *Plasmodium knowlesi* : a mathematical modelling study. PLOS One. 2014;8(7): 1-9.
 14. Richards J, Mueller I. Identifying the risks for human transmission of *Plasmodium knowlesi*. The Lancet Planetary Health. 2017;1(3): e83-85.
 15. Grigg MJ, Cox J, William T. Individual level factors associated with the risk of acquiring human *Plasmodium knowlesi* malaria in Malaysia.: a case-control study. The Lancet Planet Health. 2017;1:e97-104.
 16. Brock PM, Fornace KM, Parmiter M, Cox J, Drakeley CJ, Ferguson HM, et al. *Plasmodium knowlesi* transmission :integrating quantitative approaches from epidemiology and ecology to understand malaria as a zoonosis. Parasitology. 2016;143(4): 389-400.
 17. Manin BO, Ferguson HM, Vythilingam I. Investigating the contribution of peridomestic transmission to risk of zoonotic malaria infections in humans. PLoS Neglected Tropical Disease. 2016;10:e0005064.
 18. Brant HL, Ewers RM, Vythilingam I, Drakeley C, Benedick S, Mumford JD. Vertical stratification of adult mosquitoes (Diptera: Culidae) within a tropical rainforest in Sabah, Malaysia. Malaria Journal. 2016;15:370.

